FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926 — THÈSE — N° _

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Robert GRANDSIRE

Né le 9 janvier 1899, à Caudebec-en-Caux (Seine-Inférieure)
Ancien interne des Hôpitaux
et de la Maternité de Rouen

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE

DE

L'ASPERGILLOSE PULMONAIRE PRIMITIVE

Président : M. CH. ACHARD, *professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1926

LE DOYEN. . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	N...
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	GILBERT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Sans chaire	ROUVIÈRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI . . .	Pathologie médicale.
ALGLAVE . .	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN. .	Pathologie médicale.
BASSET . . .	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN. .	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BRANCA. . .	Histologie.
BRULÉ. . . .	Pathologie médicale.
BUSQUET. . .	Pharmacologie et matière médicale.
CADENAT . .	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY. . .	Histologie.
CHIRAY . . .	Pathologie médicale.
CLERC. . . .	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
I. de JONG . .	Anatomie pathologique.
DUVOIR . . .	Médecine légale.
ÉCALLE . . .	Obstétrique.
FIESSINGER .	Pathologie médicale.
FOIX.	Pathologie médicale.
GARNIER . .	Pathologie expérimentle
HARVIER. . .	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.

MM.	
HOVELACQUE .	Anatomie.
JOYEUX . . .	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER. .	Obstétrique.
LEMAITRE. .	Oto-rhino-laryngologie.
LÉVY-SOLAL.	Obstétrique.
LHERMITTE .	Pathologie mentale.
LIAN.	Pathologie médicale.
MATHIEU· · .	Pathologie chirurgicale.
METZGER . .	Obstétrique.
MOCQUOT . .	Pathologie chirurgicale.
MONDOR. . .	Pathologie chirurgicale.
MOURE. . . .	Pathologie chirurgicale.
MULON. . . .	Histologie.
PHILIBERT. .	Bactériologie.
RIBIERRE. . .	Pathologie médicale.
RICHET Fils. .	Physiologie.
TANON. . . .	Pathologie médicale.
VAUDESCAL.	Obstétrique
VERNE. . . .	Histologie.
VILLARET . .	Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
GOUGEROT .	Pathologie médicale
GUÉNIOT. . .	Obstétrique.

MM.	
RETTERER. .	Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

MM.	
AUVRAY. . .	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE .	Clinique médicale.
LEREBOULLET.	Clinique médicale infantile.

MM.	
LÉRI.	Clinique médicale.
LŒPER . . .	Clinique médicale.
PROUST . . .	Clinique chirurgicale
SCHWARTZ .	Clinique chirurgicale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	Chargé du cours de chirurgie orthopédi chez l'adulte pour les accidentés du trav les mutilés de guerre et les infirmes adul
FREY.	Stomatologie.
CHAILLAY BERT	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions ém dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propr leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE, A MA MERE

A MA FEMME

A MA SŒUR

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MESSIEURS LES PROFESSEURS

DE L'ECOLE DE MEDECINE DE ROUEN

A NOS MAITRES

DANS LES HOPITAUX DE ROUEN

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD

Officier de la Légion d'Honneur
Membre de l'Académie de Médecine

Hommage respectueux

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE

DE

L'ASPERGILLOSE PULMONAIRE PRIMITIVE

AVANT-PROPOS

Le tableau clinique de l'aspergillose pulmonaire est à l'heure actuelle, très complètement établi.

En médecine, plus que dans toute autre science, c'est d'après un grand nombre de faits que l'on peut poser des conclusions formelles. Eussions-nous donc simplement écrit sans commentaires les observations que nous allons relater plus loin, notre travail pourrait quand même permettre plus tard à ceux qui entreprendront la même tâche de donner à cette sorte de mycose, le rang qui lui convient dans le cadre nosologique.

En étudiant ce qui a été dit par nos prédécesseurs, nous nous sommes instruit tout en apportant une petite pierre à l'édifice. N'est-ce pas là le but d'une thèse pour celui à qui des études antérieures ne permettent pas dans une question aussi délicate de faire entendre une voix autorisée ?

Il n'est pas dans nos intentions de faire un tableau

complet de l'aspergillose. Ce serait là un travail beaucoup trop long et d'ailleurs peu utile, des travaux importants ayant été faits au cours de ces dernières années, sur les caractères morphologiques et biologiques de l'*aspergillus fumigatus*.

Nous exposerons donc brièvement dans une première partie, l'historique, la bactériologie et l'étude expérimentale; nous donnerons dans la deuxième partie une place plus grande à l'étude clinique beaucoup plus discutée, les auteurs n'étant pas en effet d'accord sur la localisation primitive ou secondaire de l'aspergillus.

Avant d'aborder le sujet, notre pensée se reporte instinctivement en arrière vers les années d'études médicales que nous clôturons. Combien de souvenirs s'y attachent et aussi combien de regrets ! Ce tainement bien longtemps nous nous plairons à faire revivre dans notre esprit cette trop courte étape de notre existence.

Aussi, puisque demain sonnera l'heure de la séparation et qu'il faudra nous éloigner de nos maîtres et de nos camarades, nous croirions manquer à notre devoir en ne leur exprimant point toute l'émotion que notre cœur ressent à l'idée que désormais, nous cesserons de vivre au milieu d'eux.

Que tous les Maîtres de l'Ecole de Rouen à qui nous sommes redevable de notre première instruction médicale, reçoivent ici l'expression de notre profonde gratitude. Leurs sages conseils et l'exemple qu'ils nous ont donné chaque jour seront pour nous

dans l'exercice de notre profession, le meilleur des guides.

Nos remerciements doivent aller en premier lieu à M. le Professeur Née, dont nous avons eu l'honneur d'être l'externe, puis l'interne. C'est à lui que nous devons l'idée première de ce travail. Avec sa bienveillance habituelle, il nous a prodigué les conseils les plus éclairés. Nous lui gardons enfin une reconnaissance éternelle pour la sollicitude dont il nous a comblé et le précieux enseignement que nous avons trouvé dans son service de l'Hôtel-Dieu.

Que M. le Docteur Derocque, chirurgien des Hôpitaux de Rouen, qui par la simplicité de son enseignement, la sûreté de son jugement et de ses conseils, fut pour nos premiers pas, le guide le plus précieux et le plus aimé, veuille bien croire à notre plus profonde reconnaissance et à nos vifs sentiments d'estime et d'admiration.

Nous ne saurions oublier M. le Docteur Loisel qui nous initia à l'art de la pédiatrie et qui nous fit profiter de son précieux enseignement, avec sa bienveillance habituelle.

Nous devons tout spécialement une dette de gratitude à M. le Professeur Martin et à M. le Docteur Pierre Cerné, nos maîtres en obstétrique. Leurs précieux conseils resteront la règle de notre conduite, car ils surent allier l'exemple au précepte et montrer en toute chose ce que doit être un bon praticien.

Que M. le Professeur Achard veuille bien agréer en outre, l'hommage de notre profonde gratitude pour

l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse. Et maintenant que notre devoir de reconnaissance est accompli, le dernier adieu est pour nos camarades de Rouen avec qui pendant plusieurs années, nous avons vécu la même vie, échangé toutes nos impressions, qui enfin se sont toujours intéressés à nos joies, comme à nos peines.

HISTORIQUE

Le premier cas d'affection mycosique que l'on rencontre décrit chez l'homme est dû à Bennett en 1842 : cet auteur aurait trouvé des champignons dans les crachats, les cavernes et les masses tuberculeuses d'un phtisique.

D'autres faits furent publiés à cette époque par Rayer, Remak, Gardner, Küchenmeister ; mais dans tous ces cas, la description du parasite est loin d'être précise et il est absolument impossible de savoir de quelle sorte de champignon il s'agissait exactement.

Le premier cas de pneumomycose dans lequel on ait rencontré réellement un aspergillus est dû à Sluyter en 1847, chez une femme morte d'une affection pulmonaire. Baum, Litzmann et Eichstedt rapportent des cas analogues.

En 1856, avec Virchow, la question entre dans sa phase vraiment scientifique. On isole et on cultive le parasite dans des milieux appropriés. A la même époque Friedreich et Würtzbourg rapportent un cas de tuberculose pulmonaire, à l'autopsie duquel on trouva dans une caverne des moisissures qui présentaient la plus grande ressemblance avec un aspergillus.

En 1857, Dusch et Pagenstecher, d'Eidelberg, décrivent un cas absolument identique au précédent.

En 1876, Fürbringer décrit un champignon vert brun, un aspergillus dont le mycélium tapissait des foyers caverneux du poumon d'un homme mort de tuberculose diabétique.

Rother en 1877 trouva dans l'expectoration d'un malade considéré comme tuberculeux, une masse composée de filaments mycéliens : l'affection guérit complètement.

L'année suivante, un nouveau cas d'aspergillose pulmonaire est rapporté par Weichselbaum.

En 1882, Lichteim, chez une femme morte en asystolie avec hydropisie et cyanose, trouva dans un infarctus du poumon un aspergillus dont le mycélium pénétrait dans le tissu pulmonaire, à partir des alvéoles; l'auteur put voir par les cultures qu'il s'agissait d'*aspergillus fumigatus*.

Boström relate en 1886, deux cas de mycose chez deux malades atteints, l'un de péritonite tuberculeuse et l'autre de tuberculose pulmonaire.

En 1887, Osler et Popoff rencontrèrent le champignon dans les crachats, le premier, chez une femme souffrant d'asthme bronchitique, le second chez une malade atteinte de bronchite chronique.

Jusqu'à cette époque, nous remarquons qu'il s'agissait toujours d'infections secondaires greffées sur des lésions tuberculeuses, cancéreuses, broncho-pneumoniques ou sur des infarctus.

En 1890, Dieulafoy, Chantemesse et Widal, puis

Potain, décrivirent les premiers cas de pneumomycose aspergillaire primitive.

En 1893, paraît la thèse de Rénon, qui repose sur l'étude de deux gaveurs de pigeons présentant des lésions pulmonaires de forme tuberculeuse et dont les crachats contenaient du mycélium et des spores d'*aspergillus fumigatus* et aussi des bacilles de Koch.

En 1894, 3 nouveaux cas sont rapportés : 2 cas étant secondaires rapportés par Thoma et Ernst et 1 cas paraissant primitif rapporté par MM. Gaucher et Sergent.

En 1895, Max Podak, Herla et Rénon relatent de nouveaux cas d'aspergillose.

En 1897, paraît l'important ouvrage de Rénon sur l'aspergillose chez les animaux et chez l'homme, ouvrage dans lequel nous avons puisé largement et dans lequel l'auteur s'efforce de mettre en lumière l'aspergillose primitive combattue par l'école allemande.

Depuis cette époque, paraissent surtout des travaux sur l'étude morphologique et biologique de l'*aspergillus fumigatus*.

Dans ces dernières années, depuis que l'étude des mycoses est à l'ordre du jour, de nouvelles observations ont été publiées, qui paraissent devoir étendre notablement le champ de l'aspergillose.

BACTERIOLOGIE ET ETUDE EXPERIMENTALE

Etude morphologique. — Bien que, pour beaucoup d'aspergillus pathogènes, on ne connaisse à l'heure actuelle que la reproduction par conidies, on classe ces champignons dans l'ordre des ascomycètes, famille des Périsporiacées, car du Bary a pu observer dans quelques cas la reproduction sexuée par ascospores.

Le genre aspergillus est essentiellement constitué à l'état adulte par un mycélium plus ou moins fourni, qui donne des rameaux stériles, rameaux cloisonnés et incolores, et des rameaux fructifères dressés, incolores ou légèrement colorés : ces derniers supportent des spores qui prennent une couleur variable suivant les divers milieux sur lesquels elles sont ensemencées. Ces spores, petites de 3 à 4 μ de diamètre sont rondes, circulaires, complètement lisses. Elles reposent sur le réceptacle ou tête sporifère qui n'est qu'une partie du mycélium dressée et renflée en massue à son sommet, composé d'une seule cellule végétale non divisée.

Le mycélium est formé d'hyphes alternes, courts, un peu dilatés à leurs extrémités.

Parmi les différentes espèces d'aspergillus patho-

gènes. la plus importante est l'*aspergillus fumigatus*; elle est caractérisée par la teinte verdâtre ou brunâtre de ses cultures, par l'aspect des têtes sporifères dont la moitié supérieure seule porte des chapelets de conidies, enfin par son pouvoir pathogène vis-à-vis des animaux de laboratoire.

Cultures. — Les caractères de culture des aspergillus ont été bien étudiés en 1923 par Sartory. Le milieu qui convient le mieux à ces organismes est le liquide de Raulin. Le moût de bière, le moût de raisin blanc, la solution de maltose peptonée de Sabouraud, le lait, l'urine humaine stérilisée à froid et acide peuvent être employés.

Pour obtenir des cultures pures, il convient d'examiner le milieu à partir d'une spore unique, ce que l'on peut réaliser. Pour suivre le développement des aspergillacées, il faut recourir aux cultures en cellules.

Préparations microscopiques. — Quand on part d'une telle culture, il suffit de remplacer la goutte de solution nutritive par une gouttelette d'acide acétique qui fixe les éléments; on monte ensuite dans la glycérine après coloration.

Quand les éléments de la préparation sont empruntés à une culture en masse, il convient de recourir à la méthode de Crookshank : on dépose une goutte de glycérine sur un porte-objets et une goutte d'alcool sur un couvre-objets. On introduit les fragments du

champignon dans l'alcool, on renverse le couvre-objets sur la goutte de glycérine et on porte le tout sur une flamme jusqu'à l'apparition de bulles d'air; la coloration peut se faire avec la fuschine phéniquée de Ziehl très étendue d'eau, une solution hydroalcoolique très diluée de bleu de méthylène ou de violet de gentiane, une solution aqueuse peu concentrée de safranine ou d'éosine à 1 pour 100 et la solution de thionine phéniquée suivant la formule de Nicolle.

Habitat. — Les spores d'*aspergillus fumigatus* comme l'ont démontré Rénon, Lucet, Gaucher et Sergent, vivent à l'état saprophytique dans la nature, particulièrement à la surface de graines (blé, avoine, seigle, orge, millet, vesce, maïs, etc...), sur les fourrages secs, sur les feuilles mortes et même dans les couches superficielles de la terre; on les trouve rarement dans les poussières atmosphériques. D'après Lucet, l'*aspergillus fumigatus* se développerait sur les plantes en pied, au mois de juillet; les étés chauds sont particulièrement favorables à la pullulation de ce champignon.

De cette distribution très vaste, résulte une grande variété dans les causes qui peuvent infecter l'homme. Jusqu'à présent néanmoins, c'est surtout par les graines et les farines que la contagion s'est produite.

Pouvoir pathogène. — Pour déterminer le pouvoir pathogène des aspergillus, il faut avoir recours

à l'expérimentation en tenant compte bien entendu que tous les animaux de laboratoire ne sont pas également réceptifs. Tous les aspergillus ne sont pas pathogènes. Leur nocivité est en relation avec le diamètre des spores et la température de germination.

Les conditions spéciales du régime hygrométrique des voies respiratoires ont une influence marquée sur la germination des spores. Lesage a en effet démontré dans une série d'expériences que les spores de champignons, fixées sur la paroi interne de la trachée ou des bronches, germent moins rapidement que dans l'air saturé de vapeur d'eau à la même température ou peut-être même, ne germent pas du tout dans quelques cas, parce que le régime hygrométrique des voies respiratoires est défavorable à cette germination ou peut le devenir.

L'air qui circule dans les voies respiratoires n'est jamais complètement saturé de vapeur d'eau à sa température dans quelque région qu'on le considère.

L'aspergillose peut être provoquée :

1° Par inhalation de spores d'aspergillus, de manière à provoquer leur pénétration dans l'appareil respiratoire. Les résultats sont inconstants;

2° Par ingestion : généralement les oiseaux s'infectent de cette façon; pour les mammifères, le résultat est aléatoire;

3° Par inoculation : c'est le procédé de choix (injection intra-péritonéale). Lapins, cobayes, pigeons sont très réceptifs. Il est indispensable de compter

le nombre des conidies contenues dans l'émulsion à injecter.

Recherche dans les lésions. — On peut démontrer rapidement l'existence du parasite dans une lésion en écrasant un fragment d'organe et en traitant la pulpe ainsi obtenue par une solution de potasse à 20 pour 100 pendant quelques minutes. Ce procédé ne peut cependant fournir de belles préparations.

Pour réaliser des préparations pouvant donner des renseignements précieux, il est nécessaire de fixer, de durcir les organes et de les découper en coupes microtomiques. On soumet ensuite les coupes à la coloration. Les méthodes de Weigert et de Gram donnent des résultats variables, la décoloration affectant souvent le champignon lui-même. On peut éviter cette dernière coloration en surcolorant par le violet.

Recherche dans les crachats. — On trouve dans les expectorations un feutrage plus ou moins serré de filaments mycéliens. Si on a exécuté une préparation en vue de la recherche du bacille tuberculeux, les filaments mycéliens sont colorés par le bleu de méthylène. Pour mettre ces débris de mycélium en évidence d'une façon plus nette, il est de beaucoup préférable de les colorer par la méthode de Gram ou de les traiter tout simplement par la thionine phéniquée ou par la solution aqueuse de safranine.

Si l'on constate l'absence de bacilles de Koch et la présence de filaments mycéliens, il est nécessaire

et indispensable de prouver que le mycélium trouvé est bien celui de l'*aspergillus fumigatus*.

Il faut recourir aux cultures. A cet effet on prélève aussi soigneusement que possible, de petites parcelles au centre des crachats verdâtres du malade et on les ensemence dans des matras de 250 grammes de capacité renfermant environ 125 grammes de liquide de Raulin stérilisé. On dépose ces matras à l'étuve à + 37 degrés et on constate qu'au bout de trois à dix jours, il se forme à la surface un tapis velouté blanchâtre, qui, vingt heures après se couvre de spores verdâtres, prenant une couleur noir de fumée, au bout de quelques jours. On vérifie les caractères botaniques du champignon isolé. S'il n'est pas en culture pure, on l'isole à l'état de pureté par les méthodes ordinaires. De plus, on s'assure que tous les caractères botaniques, culturaux, biologiques et le pouvoir pathogène correspondent bien à l'*aspergillus fumigatus*.

Les mycoses et les toxines mycosiques. — L. Gauthier, dans une thèse très instructive, nous apprend que l'*aspergillus fumigatus* produit dans divers milieux de culture, une substance toxique. Les effets de ce poison portent sur les centres nerveux et se traduisent plus ou moins rapidement selon le mode d'inoculation, par des symptômes convulsifs, tétaniques et paralytiques entraînant la mort en quelques heures ou disparaissant sans laisser de traces suivant les doses injectées. Parmi les espèces animales sen-

sibles à cette toxine, se trouvent le lapin et le chien, très sensibles; le cobaye qui l'est moins; le chat, la souris, le rat blanc dont la réceptivité est inférieure à celle du cobaye.

Le chien et le chat présentent cette intéressante particularité, d'être naturellement immunisés contre les spores de l'*aspergillus fumigatus* et d'être néanmoins sensibles au poison produit par ce champignon. Le pigeon qui est extrêmement sensible aux spores, offre au contraire une résistance au poison.

La formation de ce poison dans les cultures exige, pour être abondante, la réunion à ces milieux d'un aliment azoté, surtout du type des peptones et d'un hydrate de carbone consommé activement par la plante (glucose, saccharose, maltose, dextrine). Il faut en outre que la réaction soit neutre ou alcaline.

La chaleur ne paraît détruire cette substance toxique qu'après un contact de trente minutes à la température de + 120 degrés. Toutefois le chauffage prolongé à des températures plus basses, l'altère et atténue notablement son activité. Il va même jusqu'à la détruire à la température de + 90 degrés quand le temps de chauffe atteint ou dépasse quarante-cinq minutes.

Ce poison, comme les diastases ou les toxines proprement dites, ne peut être précipité du liquide par l'alcool ou être entraîné par un précipité de phosphate de chaux. Il dyalise assez aisément.

Ces propriétés semblent éloigner le poison de l'*as-*

pergillus fumigatus, des toxines bactériennes types qui sont des toxalbumines.

Les tentatives d'immunisation à l'aide de ce poison ont complètement échoué.

ETIOLOGIE

L'homme paraît peu sensible à l'aspergillose. Etant donnés en effet les endroits multiples où on peut trouver l'*aspergillus fumigatus*, les causes variées susceptibles d'infecter l'homme, le pouvoir pathogène de ce champignon à l'égard de certains individus, on pourrait s'attendre à une fréquence beaucoup plus grande de cette mycose. Il est vrai que les observations se font de jour en jour plus nombreuses et que cette rareté de cas observés provient peut-être uniquement de la connaissance récente des caractères cliniques de cette affection, et de l'impossibilité dans laquelle se trouve bien souvent le médecin de faire les examens de laboratoire indispensables.

La plupart des cas observés jusqu'à cette époque, ne se rencontrent guère que chez les individus appelés par leur métier à manipuler des graines : les gaveurs de pigeons et les peigneurs de cheveux.

Les gaveurs de pigeons emplissent leur bouche d'un mélange de graines de millet et de vesce, qu'ils poussent dans le bec maintenu ouvert des pigeons; chaque gaveur arrive à gaver de telle manière jusqu'à 4.000 et 6.000 pigeons par jour; il peut ainsi

se contaminer, soit au contact d'un pigeon atteint de chancre aspergillaire du plancher buccal, soit plus probablement au contact de graines couvertes de spores. Il se passe chez eux quelquechose d'analogue à ce que l'on rencontre chez les animaux qui contractent la maladie par l'ingestion des aliments mélangés de spores : celles-ci s'échappent et tombent dans le larynx et la trachée.

Les peigneurs de cheveux, pour les démêler et les dégraisser, les recouvrent de farine de seigle, laquelle répand des poussières si abondantes que l'air des ateliers de peignage est presque irrespirable; Rénon y a décelé la présence de spores d'*aspergillus fumigatus*. L'aspergillose a été aussi observée chez une tricuse de graines (Rénon et Devillers) et chez une servante de ferme qui avait l'habitude de mâcher des graines (Solmersitz).

Il est possible que l'infection aspergillaire atteigne aussi les personnes qui ne sont pas en rapport d'une manière aussi immédiate avec les graines et les farines. Rénon a pu démontrer la présence de spores d'*aspergillus fumigatus* à l'état saprophytique dans la salive et le mucus nasal de plusieurs individus sains, pris au hasard.

Dans le cas observé par Macaigne et Nico et le nôtre, l'infection aspergillaire a atteint des sujets que leur métier ne forçait pas à manipuler des graines ou des farines. Ceci explique la possibilité de l'infection par l'air.

Les spores suivent la voie naturelle de toutes les

infections bronchitiques et pulmonaires. Elles passent du larynx dans la trachée, puis dans les bronches et finissent par arriver dans l'alvéole, après avoir traversé les petites bronches.

SYMPTOMATOLOGIE

L'*aspergillus fumigatus* peut envahir chez l'homme différents organes. On connaît en effet des cas de mycose aspergillaire de l'oreille, de la cornée, du rein et de la peau. Mais de toutes les manifestations pathologiques du champignon, la plus fréquente et la plus intéressante est certainement celle qui atteint les bronches et le poumon.

Dans certains cas, l'aspergillose pulmonaire n'est qu'une infection secondaire, greffée sur des lésions antérieures de tuberculose, de cancer, d'infarctus, etc. C'est généralement une infection terminale annonçant la mort à bref délai. Ces cas n'ont pas d'histoire clinique la plupart n'ayant été reconnus qu'à l'autopsie.

Il s'agit là de l'aspergillose pulmonaire secondaire, qui est de beaucoup la plus fréquente, mais qui par son étiologie, son évolution clinique et le pronostic qu'elle comporte est beaucoup moins intéressante que la forme d'aspergillose pulmonaire primitive que nous allons seule décrire.

L'aspergillose pulmonaire primitive paraît être beaucoup plus rare que l'aspergillose secondaire. En effet, en dehors des cas se manifestant nettement sur

des lésions antérieures de l'appareil pulmonaire, on trouve dans les observations rapportées par Rénon, des cas considérés comme primitifs, malgré l'association fréquente de bacilles de Koch. Pour Rénon, il s'agit là d'une simple complication tuberculeuse, qu'on peut voir se greffer sur une affection pulmonaire quelconque. Mais, il est assez difficile d'établir les étapes successives suivies par l'aspergillus et le bacille de Koch.

Cependant, nous rapportons quelques observations dans lesquelles la localisation primitive de l'affection ne saurait être mise en doute.

L'aspergillose primitive nous paraît se présenter au point de vue clinique sous des aspects différents.

En examinant les observations publiées, nous constatons que les types cliniques peuvent se ramener à 2 formes :

1° La forme pseudo-tuberculeuse;

2° La forme bronchitique.

Nous noterons également que Baccarani a décrit une forme aiguë d'aspergillose pulmonaire, entraînant la mort en deux mois avec des symptômes typhoïdiques.

1° *Forme pseudo-tuberculeuse.* — C'est la forme observée dans la majorité des faits. Le début est marqué par une toux sèche et souvent par une hémoptysie légère ou abondante pouvant survenir pendant un effort du malade. En même temps, il peut y avoir de la fièvre, une certaine déperdition des forces sui-

vie de symptômes digestifs : dyspepsie, digestions pénibles, anorexie. Le malade maigrit.

Plus tard, la toux s'accompagne d'une expectoration qui, spumeuse, ne tarde pas à devenir verdâtre, purulente; les hémoptysies peuvent se répéter. En somme, nous notons tous les signes fonctionnels d'une tuberculose au début, avec tendance marquée aux hémorragies pulmonaires.

Les signes physiques d'induration, puis de ramollissement pulmonaire, sont identiques à ceux de la tuberculose, siégeant habituellement comme eux aux sommets : submatité, respiration obscure, quelquefois légèrement soufflante, d'autres fois un peu d'expiration prolongée, puis sous-crépitants.

Cependant, les troubles de l'état général ne s'accentuent point et n'aboutissent pas à la phtisie. La régression est d'ailleurs presque toujours la règle; l'aspergillus disparaît peu à peu dans l'expectoration et la guérison définitive s'obtient le plus souvent par sclérose progressive des lésions, après une durée de plusieurs années.

2° *Forme bronchitique.* — Elle est caractérisée par la prédominance des signes bronchitiques : toux incessante, s'accompagnant d'une expectoration aérée, spumeuse, rendue en grande abondance. Plus tard, les crachats deviennent verdâtres, purulents, parfois nummulaires. Les hémoptysies sont moins fréquentes. La dyspnée qui était à peine marquée dans la forme précédente prend souvent le type asthmatiforme. Les signes physiques indiquent un véritable

bruit de tempête avec râles ronflants, sibilants et sous-crépitants.

Parfois, cette bronchite chronique s'accompagne de dilatation des bronches. D'autres fois, il s'agit de bronchite pseudo-membraneuse.

L'appétit affaibli au début revient souvent dans la suite et le malade est dans un état de dépérissement moins marqué que dans la forme précédente. Il peut survenir des améliorations d'une durée variable, alternant avec une cachexie passagère.

Cette bronchite aspergillaire est en général très tenace et rebelle à la thérapeutique. L'évolution en est très longue.

OBSERVATION I

(MM. Gaucher et Sergent, Société Méd. des Hôpitaux, 13 juillet 1894.)

Etienne C..., âgé de 24 ans, gaveur de pigeons, entre le 25 avril à l'Hôpital Saint-Antoine, salle Marjolin.

Depuis un mois, il sent ses forces diminuer, tousse, crache beaucoup, a de petits accès de fièvre ; dans le courant de la semaine dernière, il a eu deux hémoptysies légères ; depuis ce moment, son expectoration est restée striée de petits filets de sang ; il s'en est effrayé et s'est décidé à venir se faire soigner.

Cet homme est maigre, mais l'état général est assez bon ; l'habitus n'est pas celui d'un phtisique. Il se plaint surtout d'une douleur siégeant dans le côté gauche du

thorax, un peu au-dessous de la pointe de son omoplate, et qu'il ressent depuis le début de sa maladie. Il tousse souvent ; son expectoration est très abondante, épaisse, légèrement gommeuse, homogène, verdâtre ; elle est striée de minces filets de sang. Il n'y a pas de dyspnée, ni d'accès de pseudo-asthme.

La percussion fait découvrir dans la région du point douloureux, une zone de submatité qui répond à la fosse sous-épineuse et s'étend un peu au-dessous de la pointe de l'omoplate. Dans toute cette région, la respiration est obscure, légèrement soufflante ; après les grands efforts d'inspiration et surtout après la toux, on entend quelques râles sous-crépitants fins. En aucun autre point de la poitrine, il n'existe de lésion. Rien au cœur. Urines normales. Pas de fièvre.

Ce malade ne présente aucun antécédent héréditaire tuberculeux ; ses parents sont très bien portants (son père a 83 ans) ; il a deux frères très robustes.

Lui-même a toujours joui d'une santé parfaite ; il a eu simplement deux attaques d'influenza dans le cours de la même année, il y a deux ans, pendant son service militaire à l'Ile d'Elbe.

C'est un Italien des environs de Turin ; il est venu en France il y a environ un an, pour chercher de l'ouvrage, s'est employé comme journalier et est entré comme gaveur de pigeons il y a trois mois, dans une des rares maisons où s'exerce encore cette profession, à Charenton.

L'auteur termine son observation en indiquant le traitement symptomatique institué. Le malade sort de l'hôpital le 5 mai avec une amélioration nette. Il revient à la consultation le 24 mai parce qu'il ressent à nouveau les mêmes symptômes que précédemment. Depuis cette date le malade n'a pas été revu.

Bien que les recherches bactériologiques ne soïent pas mentionnées dans l'observation clinique, nous savons qu'elles ont été faites d'une façon très complète par les méthodes ordinaires : colorations sur lamelles, cultures, inoculation au pigeon. Elles ont montré la présence de l'*aspergillus fumigatus* et l'absence de bacilles de Koch.

Cette observation n'est cependant pas exempte de critiques malgré la précision des faits relatés. Il s'agit en effet d'un malade qui n'a pu être observé qu'un court espace de temps et pour lequel il est impossible d'affirmer l'inexistence de tuberculose, malgré l'absence de bacilles de Koch.

OBSERVATION II

(Rénon, *Etude sur l'aspergillose chez les animaux et chez l'homme*, 1897.)

Toute une famille entière, le père, la mère et le fils sont peigneurs de cheveux dans un atelier commun. Ils exerçaient depuis de longues années cette industrie à Gentilly, quand au mois de juillet 1895 sur le conseil de M. Féré, ils se décidèrent à se transporter à la cam-

pagne pour se fixer à Savigny-le-Temple ; nous avons visité les deux ateliers et nous n'avons pas eu de peine à nous convaincre de la supériorité hygiénique de leur nouvelle installation : c'est là que nous les avons examinés à fond et que nous avons fait toute notre enquête au mois d'août de cette même année.

A. — Le fils, âgé de 16 ans, ne peigne les cheveux que depuis quelques mois seulement : il tousse et crache un peu, mais ne nous a paru atteint que de très légère trachéite, car nous n'avons rien trouvé, ni dans sa poitrine à l'examen sthétoscopique, ni dans ses crachats sur lamelles et par cultures ; il est donc complètement indemne de tuberculose aspergillaire.

B. — Le père M. P..., âgé de 37 ans, est malade depuis treize ans. Apprenti dans ce métier dès l'âge de 15 ans, ce n'est que neuf ans plus tard, en 1882, qu'il fut atteint brusquement, sans raison, sans symptômes de bronchite antérieure, d'une hémoptysie violente qui ne céda qu'au bout de quelques jours. Les hémoptysies se répétèrent et pendant dix-huit mois ne cessèrent point ; elles s'accompagnaient de toux et d'amaigrissement, et pendant quelques mois le malade dut s'aliter, en proie à une fièvre violente, à d'abondantes transpirations et à une toux pénible suivie d'une expectoration verdâtre mucopurulente, souvent striée de sang. M. P. vit à cette époque un grand nombre de médecins, les uns dans les hôpitaux, les autres à Gentilly et à Paris ; tous le déclarèrent atteint d'une tuberculose pulmonaire du côté gauche, parvenue à sa dernière période, et pronostiquèrent une issue fatale à brève échéance : il y a neuf ans de cela. Soigné

par des injections sous-cutanées d'eucalyptol, le malade sortit peu à peu de cet état inquiétant, et se rétablit progressivement : il a considérablement engraissé et présente actuellement un véritable embonpoint ; l'appétit est excellent, ainsi que le sommeil. Il accuse de temps à autre et encore assez fréquemment, des hémoptysies, mais se plaint surtout d'une toux incessante, pénible, accompagnée d'une expectoration très abondante, suivie d'une oppression qui se manifeste au moindre effort : jamais il n'a présenté de pseudo-asthme ni le jour, ni la nuit.

M. Féré qui le soignait depuis quelque temps à l'hospice de Bicêtre, où il venait le consulter, fut surpris de l'allure bizarre de sa tuberculose.

A l'examen physique, on est frappé d'une légère rétraction du côté gauche, au sommet, et à ce niveau, on constate à la percussion, une matité presque complète en avant et en arrière.

A l'auscultation, on entend quelques râles sibilants du côté droit et quelques râles de congestion à la base du même côté. Du côté gauche, les lésions sont plus marquées : on perçoit sous la clavicule de gros râles sous-crépitants qu'on retrouve en arrière dans la fosse sus-épineuse, accompagnés d'un peu de souffle et de quelques râles sibilants ; il ne nous semble pas douteux qu'il n'y ait là une cavité, mais une cavité en voie de cicatrisation, car nous n'avons pas trouvé de gargouillement net, même après la toux. Ces raisons, ainsi que l'exagération par places des vibrations thoraciques à ce sommet, nous font admettre la présence, en plus des lésions indiquées, d'un processus sclérosant indiscutable.

Dans les antécédents du malade, nous ne trouvons rien d'important à relever : il est issu d'un père inconnu et d'une mère morte d'une septicémie succédant à la plaie gangréneuse produite par un trocart, alors qu'au cours d'une affection cardiaque, on lui faisait une septième ponction d'ascite. Il n'eut jamais aucune affection dans sa jeunesse et fit son service militaire pendant cinq années dans les cuirassiers ; il n'a pas eu la syphilis. Il y a vingt-deux ans qu'il exerce la profession de peigneur de cheveux.

C. — Mme P..., âgée de 40 ans, aide son mari dans son travail depuis son mariage, c'est-à-dire depuis vingt ans. Ce n'est que sept ans après, en 1881, qu'elle fut brusquement prise, elle aussi, sans affection broncho-pulmonaire antérieure, d'hémoptysies suivies d'accidents de congestion du côté du poumon gauche. Le tout céda assez rapidement, et pendant longtemps, elle ne paraît avoir gardé de cette atteinte qu'un peu de toux et quelques crachats rendus par-ci, par-là. Pourtant, les hémoptysies n'ont jamais complètement cessé, et, malgré une bonne santé apparente, malgré la conservation de l'appétit, elle a commencé à maigrir d'une façon assez sensible depuis quelques mois. L'examen du thorax révèle un peu de submatité en avant sous la clavicule du côté gauche, et de la vraie matité dans la fosse sous-épineuse de ce côté. A l'auscultation, on constate quelques craquements secs en arrière, et de l'expiration prolongée et soufflante en avant.

Ni dans ses antécédents héréditaires, ni dans ses antécédents personnels, on ne trouve trace de tuberculose. Elle s'est toujours très bien portée ; toujours bien réglée,

elle a eu 6 enfants dont un seul est vivant : elle fit 4 fausses-couches et perdit un enfant de 2 ans de convulsions.

Telle est l'histoire clinique de cette famille. Elle nous permet de conclure à l'existence, chez deux de ses membres, d'une tuberculose pulmonaire à allures spéciales, à évolution lente, en voie de rétrocession chez l'un d'eux, en voie de développement chez l'autre.

Tous les examens et toutes les expériences semblent nous autoriser à conclure à l'existence de 2 cas de tuberculose aspergillaire simple, l'*aspergillus fumigatus* étant seul et primitivement en cause, et le bacille de Koch n'ayant joué aucun rôle, ni primitif, ni secondaire. L'absence de ce microbe dans les crachats reconnue sur lamelles et par inoculation, la présence de formes mycosiques retrouvées dans les cultures, la virulence de l'agent pathogène, sa présence dans les poussières et dans la farine, la reproduction expérimentale de l'affection sur les pigeons : tout permet de l'affirmer.

Depuis l'époque où cette observation a été rapportée, l'auteur a eu l'occasion de revoir plusieurs fois le père M. P..., dans le courant de l'année 1896. Les lésions ne se sont point étendues, et, par l'examen attentif de la poitrine, il a pu percevoir très nettement des signes de sclérose pulmonaire qui gênaient beaucoup le malade, notamment des accès asthmatiformes nocturnes, parfois des crises d'œdème aigu du poumon avec expectoration mousseuse sanguinolente.

Cette observation très complète, est peut-être la première relatée, de la localisation primitive de l'aspergillus. La longue évolution de la maladie, les recherches

minutieuses bactériologiques ayant montré l'absence de bacilles de Koch, ne peuvent laisser aucun doute. Nous nous trouvons en présence de la forme tuberculeuse de l'affection évoluant lentement vers la sclérose pulmonaire.

OBSERVATION III

(Devillers et Rénon, *Presse Médicale*, 2 décembre 1899.)

Mme X..., exerce à Guise dans le département de l'Aisne, une profession bien curieuse ; elle aide son mari, qui s'occupe de sélection scientifique des graines ; ces graines sont destinées à être ensemencées dans les terrains peu fertiles où des graines peu résistantes ne sauraient germer. Mme X..., a acquis une habileté toute particulière dans le choix des graines, et surtout des graines de blé, et pendant les mois de septembre et d'octobre, elle consacre environ cinq heures par jour à ce travail pour préparer les futurs ensemencements avec les blés de la dernière récolte. Cette opération dégage beaucoup moins de poussière qu'on ne pourrait le croire, car les graines ont été passées plusieurs fois au trieur et déjà bien nettoyées ; mais, dans la sélection des graines, une par une, il arrive parfois à Mme X... d'en mettre dans la bouche et d'en écraser avec les dents.

Mme X... exerce cette profession depuis six ans. En 1895, elle vint s'établir à Guise ; elle demeure dans la partie la plus basse de la ville, près des bords de l'Oise, dans une maison assez humide et dans un quartier très

souvent couvert de brouillard. C'est en 1894, un an auparavant, que se manifesta le premier symptôme, extrêmement curieux, de son affection, un goût de moisi dans la bouche. Ce goût de moisi n'était pas constant ; il survenait par instants et s'accompagnait d'une impression d'étranglement à l'entrée de la gorge, qui disparaissait après l'expulsion de quelques crachats insignifiants. La malade habitait alors Ribemont, petite ville de l'Aisne, sur les bords de l'Oise : la maison était située dans le haut de la ville, loin de la rivière, mais la pièce dans laquelle travaillait Mme X... était humide.

On y trouvait des graines germées et des moisissures sous les planches faisant office de parquet et isolant les sacs de blé du sol ; le travail de nettoyage de la pièce consistait à soulever les planches et les balayer, environ tous les deux ou trois mois ; il était effectué par Mme X... elle-même. D'après elle, c'est là qu'elle aurait contracté sa maladie.

Ces étranges phénomènes se répétèrent pendant les années 1896 et 1897, et c'est seulement l'année dernière en 1898 que survint la phase nouvelle de la maladie, l'expulsion des membranes. Au mois de mai 1898, Mme X... fut prise, quelques jours avant l'époque présumée de ses règles, de sifflements dans la gorge, avec un peu de gêne dans la respiration ; le sifflement augmenta les heures suivantes et en moins de douze heures, une toux vive et quinteuse se déclara, accompagnée d'un ronchus intense ; après quelques heures d'angoisse, la malade dans un dernier effort d'expulsion, rendit une membrane de couleur verdâtre.

Depuis lors, presque à chaque époque menstruelle, Mme X... est prise des mêmes symptômes, et elle expulse une membrane de dimensions variables, de 3, 4, 5 à 6 centimètres de longueur, sur 1 ou 2 centimètres de largeur, plus ou moins enroulée sur elle-même.

L'un de nous, le Dr Louis Devillers (de Guise) qui suivait la malade depuis le début des accidents, très surpris par ce cas intéressant, connaissant bien les récents travaux sur l'aspergillose, eut l'idée, qu'en raison de la profession bizarre de la malade, il pouvait s'agir d'une mycose bronchique. Il envoya une membrane fraîche à M. Gaillot, directeur de l'Institut agronomique de Laon, qui affirma que les membranes étaient entièrement composées de mycélium, et qui, après avoir fait des cultures, acquit la certitude qu'on se trouvait en présence d'un aspergillus ; M. Gaillot ne put se prononcer d'une façon définitive sur la nature de l'aspergillus ainsi cultivé, bien qu'il ait cru qu'il s'agissait d'*aspergillus fumigatus*. Les recherches ultérieures de M. Gaillot ayant permis une affirmation moins précise sur l'identité de l'aspergillus trouvé avec l'*aspergillus fumigatus*, le Dr Devillers fit part de son cas au Dr Rénon et lui adressa une membrane fraîche que venait de rendre Mme X..., en le priant de déterminer la nature exacte du champignon. Par suite de circonstances particulières, cette membrane ne parvint au destinataire que trois jours après, le 2 mai 1899 : elle était alors sèche, complètement rétractée sur elle-même. Il fut impossible d'en faire l'examen histologique, et l'on dût se borner à la cultiver.

Le 2 mai 1899, 6 fragments de membrane sont en-

semencés chacun dans un tube de liquide de Raulin. Dès le lendemain, des filaments mycéliens s'élèvent des parties ensemencées et gagnent la surface du liquide le 5 mai ; le 6 mai, le mycélium de cette surface se recouvre de spores vertes qui ont tous les caractères des spores de l'*aspergillus fumigatus*. Ces spores sont repiquées sur des tubes de liquide de Raulin, et sur des tubes de gélose au liquide de Raulin ; elles donnent naissance à un mycélium et à des spores. Toutes les réactions culturales qui permettent d'affirmer la présence de l'*aspergillus fumigatus* sont successivement essayées et donnent toutes un résultat positif : les spores sont de couleur verte sur la maltose, la pomme de terre ; elles sont de couleur brun noirâtre sur la gélose au liquide de Raulin et sur la gélose glycérinée ; elles sont noires et peu abondantes sur le bouillon peptonisé et sur la gélose ordinaire ; elles sont vert foncé noirâtre sur le sérum sanguin ; le mycélium liquéfie la gélatine en trois semaines et ne donne qu'un nombre insignifiant de spores noires. Il s'agit donc à n'en pas douter d'*aspergillus fumigatus*. D'ailleurs, ces spores sont virulentes ; un lapin inoculé le 23 mai dans les veines, succombe six jours après. A l'autopsie on constate les lésions caractéristiques de l'aspergillose expérimentale, tuméfaction considérable et tuberculose granulique aspergillaire des reins, tuberculose plus discrète des poumons, du foie, du cœur, du péritoine, des muscles. Des fragments de rein sont ensemencés le 29 mai dans des tubes de liquide de Raulin ; aux dépens des parties ensemencées s'élèvent des touffes de mycélium qui gagnent la surface du liquide et donnent le 1er juin,

des spores d'*aspergillus fumigatus*. Le cycle est donc complet et les membranes expectorées par Mme X... contiennent sans aucun doute du mycélium et des spores d'*aspergillus fumigatus virulent*.

Devant l'importance de ces résultats, il nous a paru indispensable de répéter les mêmes essais sur une membrane fraîche ; nous n'eûmes aucune peine à convaincre Mme X... de la nécessité de cette recherche et elle se décida d'elle-même à venir à Paris, dès qu'elle sentirait les prodromes de sa prochaine crise membraneuse, pour que celui de nous qui habite cette ville pût recueillir la membrane et même assister si possible à son expulsion.

Le dimanche 4 juin dernier, M. Rénon reçut un télégramme de Mme X..., le prévenant qu'elle arriverait à Paris dans la matinée ; malheureusement Mme X... s'était mise en route trop tard et c'est à la gare même de Guise qu'elle rendit sa membrane ; elle la recueillit dans un tube stérilisé qu'elle avait emporté avec elle.

L'examen complet de Mme X... fut pratiqué quelques heures après. C'est une personne de 39 ans, de taille moyenne, le visage un peu pâle, et maigre : l'attention est attirée de suite du côté de l'appareil respiratoire.

L'inspection de la poitrine ne fait rien remarquer d'anormal : aucune dépression, aucune saillie quelconque.

La sonorité est partout normale à la percussion. A l'ausculation, en avant et à gauche on ne constate rien de particulier ; en avant et à droite, il existe quelques râles sibilants après la toux. En arrière et à droite, la respiration est partout régulière ; en arrière et à gauche, dans la fosse sous-épineuse, on constate un bruit particu-

lier, une sorte de craquement qui s'entend aux deux temps de la respiration, ressemble à un râle ronflant, rude et se passe très vraisemblablement dans une bronche.

La malade crache quelquefois, mais rarement ; elle rend parfois un très léger filet de sang au moment de l'expulsion des membranes ; elle ne tousse jamais qu'à cette occasion.

Le cœur n'est pas hypertrophié ; il n'existe aucun bruit de souffle et la tension artérielle n'est pas élevée.

Le foie et la rate ont leur volume normal.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

L'examen du nez, du pharynx, des oreilles, du larynx ne révèle rien de spécial ; la malade a la voix claire et n'a jamais eu de laryngite.

Mariée à 19 ans, Mme X... a eu 3 enfants, 3 filles actuellement bien portantes ; elle n'a pas fait de fausses-couches ; réglée à 13 ans, elle continue à avoir des menstruations régulières. A 16 ans, elle a présenté des signes de neurasthénie, qui ont cédé en deux ou trois ans à la balnéation froide. De constipation habituelle, elle a eu quelques crises d'entérocôlite muco-membraneuse. L'appareil respiratoire a été indemne jusqu'à l'apparition du goût de moisi dans la bouche et à l'expulsion des membranes ; elle n'a jamais eu le moindre rhume.

Son père et sa mère, encore vivants, n'ont jamais toussé ; sa mère seule a eu des migraines dans sa jeunesse.

La médication s'était adressée plus à l'état général qu'à l'état local ; malheureusement la liqueur de Fowler prescrite à juste titre, n'avait point été supportée, en raison d'une intolérance intestinale marquée pour l'arsenic. Pen-

sant qu'il serait peut-être mieux supporté sous une autre forme, on conseille à la malade l'usage de l'eau de La Bourboule ; on y associe des sulfureux, l'eau d'Enghien et l'iode, sous forme de benzoïodhydrine.

La membrane rendue dans la matinée du 4 juin est examinée le jour même, huit heures après son expulsion. De couleur vert pomme, tachetée par places de points noirâtres, un peu enroulée sur elle-même, cette membrane se laisse facilement dilacérer ; longue d'environ 4 centimètres, large de 2, elle a 2 millimètres d'épaisseur. Une partie est réservée pour l'examen histologique, l'autre est fragmentée et cultivée.

Les fragments sont ensemencés dans deux tubes de liquide de Raulin, sur deux tubes de gélose ordinaire, un tube de gélose au liquide de Raulin, et un tube de gélose glycérinée. Les deux tubes de liquide de Raulin ont donné, aux dépens des parties ensemencées, du mycélium qui a gagné la surface du tube et s'est recouvert de spores vertes très peu abondantes. Les deux tubes de gélose ordinaire ont donné en quatre jours, du mycélium très grêle, avec de très nombreuses spores, qui d'abord vertes, sont devenues noires en trente-six heures. Le tube de gélose au liquide de Raulin a donné, au bout de vingt-quatre heures, un abondant développement du mycélium sans spores ; ce mycélium comprenait une très grande quantité de gros fragments, verticalement dressés, qui donnaient à la surface de la culture l'aspect d'une brosse. Le tube de gélose glycérinée s'est couvert en cinq jours de mycélium d'une moyenne abondance, avec nombreuses spores vertes, qui sont devenues noires par la suite.

Ces cultures faites avec une membrane fraîche, ont été d'aspect très sensiblement différent de celles obtenues avec la membrane sèche, et nous reviendrons longuement plus tard sur cette remarque, riche en intéressantes déductions Disons de suite qu'il s'agissait bien d'*aspergillus fumigatus* : les cultures secondaires l'ont démontré, ainsi que l'inoculation des spores à un lapin, qui a succombé, en sept jours, à des lésions tuberculeuses expérimentales aspergillaires, reconnues telles et par l'aspect des lésions et par l'ensemencement positif des fragments du rein sur tubes de liquide de Raulin.

L'examen histologique de la membrane, pratiqué par dissociation, sans coloration ou avec coloration a donné les mêmes résultats. Sans coloration, après l'action d'un peu de potasse, on constatait un feutrage abondant de mycélium ramifié, situé au milieu d'une substance un peu granuleuse. Après la coloration à la thionine, l'infiltration mycosique était encore plus nette ; au milieu d'une substance granulo-réfringente à peine colorée en bleu pâle, le mycélium tranchait par sa coloration violette foncée, ramifié, replié sur lui-même, extraordinairement dense par places : il était possible de voir çà et là des spores, surtout à l'entour de têtes sporifères terminales en nombre restreint. Dans la membrane, on ne voyait pas d'autres parasites ; d'ailleurs, les cultures sur milieu alcalin (gélose ordinaire) n'ont donné que du mycélium et des spores, et pas de microbes, preuve que nous étions en présence d'une mycose membraneuse pure.

Depuis le 4 juin dernier, l'état de la malade ne s'est

pas sensiblement modifié, malgré les médications successives employées.

Le 13 juin, elle rendit une petite membrane. Le 25 juin, l'un de nous appelé près de Mme X... qui souffrait de gêne respiratoire intense, ne trouva à l'auscultation qu'un seul râle bronchique du côté gauche ; le lendemain, la malade expectorait une membrane volumineuse. D'ailleurs, la poitrine a été très souvent examinée, au commencement de chaque crise, terminée par l'expectoration d'une membrane ; on a toujours constaté du côté gauche, soit en avant, soit en arrière, des râles ronflants et sibilants, qui semblaient provenir d'une grosse division bronchique.

L'examen de l'appareil respiratoire de Mme X... fut pratiqué de nouveau à Paris, le 15 juillet dernier ; il n'y avait pas eu de membrane depuis le 25 juin. Il n'existe aucun signe suspect de tuberculose ; la sonorité est parfaite, en avant et en arrière, à droite et à gauche. A la racine des bronches, on peut entendre quelques râles sibilants après la toux. La toux est insignifiante ; elle se produit quelquefois le matin et s'accompagne de l'expectoration de quelques crachats gluants comme du blanc d'œuf. On décide de faire l'examen bactériologique de ces crachats, dès qu'ils se produiront. Cet examen est fait le 28 juillet et donne les résultats suivants : ces crachats ne contiennent pas de bacilles de Koch ; ils présentent quelques sarcines, des bâtonnets, des cocci, du mycélium ramifié et même une tête sporifère aspergillaire complète, avec les conidies et les spores ; histologiquement, on ne trouve pas de leucocytes, mais un nombre assez considérable de cellules caliciformes et de cellules cylindriques,

isolées ou agglomérées les unes avec les autres, sans cellules à cils vibratiles. Cette constatation a son importance, car elle prouve l'existence d'altérations bronchiques, alors que dans la membrane, il avait été impossible de déceler des éléments anatomiques ayant une valeur quelconque pour la localisation du siège de la lésion.

La médication est un peu modifiée ; nous suspendons l'usage des sulfureux, mal tolérés par le tube digestif ; nous continuons l'eau de La Bourboule ; nous donnons du glycérophosphate de chaux, et nous faisons inhaler tous les jours des vapeurs d'iode. Ces inhalations d'iode, commencées le 28 juillet, sont continuées chaque matin sans interruption jusqu'au 12 août ; elle ne provoquent aucune irritation pendant la première huitaine ; mais peu à peu, elles sont suivies de violents efforts de toux, accompagnés de douleurs dans la poitrine et on doit les cesser pendant quelques jours.

Trois membranes sont rendues du 17 juillet au 22 août, une petite et deux de dimensions ordinaires, avec le cortège habituel des accidents d'expulsion membraneuse. Les inhalations d'iode ne sont plus conseillées que tous les deux jours ; elles amènent une gêne transitoire de la respiration avec irritation bronchique. Une toute petite membrane est expulsée le 9 septembre.

Le traitement est encore modifié depuis le 19 septembre ; les inhalations d'iode ne sont plus faites que tous les huit jours, et pendant trois semaines, on conseille l'emploi d'une potion à l'hyposulfite de soude. Une nouvelle membrane est rendue le 12 octobre, ainsi qu'une autre le 28. Tout traitement est laissé de côté pendant quelque

temps, Mme X... devant changer de domicile et habiter, sur nos conseils, un endroit élevé, à l'abri de l'humidité et des brouillards. L'état général est très satisfaisant ; la malade respire librement, elle ne tousse pas et ne ressent aucun point de côté. A l'auscultation il n'y a rien de nouveau à signaler ; avant chaque crise, il existe toujours des râles ronflants et sibilants à gauche ; dans l'intervalle des crises, c'est tout au plus si l'on entend, après la toux, quelques râles sibilants dans la région du hile.

Nous décidons le 6 novembre, de faire reprendre à Mme X... les inhalations d'iode tous les quatre jours et de lui donner du cacodylate de soude par la voie stomacale.

La lecture de cette observation ne laisse aucun doute sur la localisation primitive de l'*aspergillus fumigatus*. Nous sommes en effet en présence d'une malade n'ayant eu aucune maladie antérieure à sa profession, l'obligeant à la manipulation de graines. Les examens bactériologiques faits à plusieurs reprises ont toujours révélé la présence d'*aspergillus fumigatus*, associé à aucun autre microbe.

Si nous comparons cette observation avec la précédente, nous remarquons une dissemblance complète au point de vue symptomatologique. Alors que dans l'observation II, on ne trouvait cliniquement que des signes de tuberculose, nous ne retrouvons dans cette observation que des signes de bronchite. Il s'agit donc d'une bronchite membraneuse chronique aspergillaire qui correspond à la forme bronchitique que nous avons décrit plus haut.

Notons également l'inefficacité des divers traitements essayés.

OBSERVATION IV

(Personnelle).

M. X... est un homme de 48 ans qui n'a aucun antécédent héréditaire, ni personnel intéressant.

Il travaille dans un bureau. Il a navigué beaucoup dans sa jeunesse, a parcouru plusieurs de nos colonies, sans jamais être atteint de paludisme, ni de dysenterie. Comme l'affection dont il est atteint sévit surtout chez les gaveurs de pigeons, les peigneurs de cheveux, j'ai recherché s'il n'avait pas fait cette profession. Il est tout à fait affirmatif à ce sujet.

A 23 ans, pour la première fois, il est atteint d'une bronchite qui dure tout l'hiver. Il constate que ses crachats sont souvent striés de sang. Il a de la fièvre, s'amaigrit, son état général périclyte.

Ses périodes de bronchite sont suivies de grippe et de démangeaisons généralisées à tout le corps. Tous les ans, la bronchite se renouvelle, à des périodes plus ou moins espacées, avec les mêmes caractères.

A 30 ans, au cours d'une bronchite, l'expectoration change de caractère. Il expectore une sorte de matière gélatineuse, moulée, blanchâtre. Il est certain qu'il a fait alors une bronchite pseudo-membraneuse.

De 30 à 41 ans, il fait de nouvelles bronchites compliquées d'hémoptysies vraies plus ou moins abondantes, et de prurit.

A 42 ans, au cours de l'hiver, il fait une broncho-pneumonie très grave, compliquée d'une pleurésie séro-fibrineuse.

Il est très malade et ne recouvre la santé qu'au bout de plusieurs mois. Depuis lors, il recommence plusieurs fois par an des bronchites avec hémoptysies et démangeaisons et se remet assez facilement au bout de quelques semaines. C'est un homme d'aspect robuste. Je l'observe depuis plusieurs mois et ai assisté ainsi à trois crises successives de bronchite caractérisées par une pluie de râles sous-crépitants, sibilants et ronflants dans les deux poumons, une expectoration très abondante, purulente avec petites hémoptysies ; état général mauvais, fièvre oscillant entre 38° et 38°5. Amaigrissement.

Cet état dure deux ou trois semaines, puis tout rentre dans l'ordre. Cependant, cet homme a de la dyspnée d'efforts, un thorax dilaté d'emphysémateux et une induration du sommet du poumon droit. L'analyse des crachats n'a jamais révélé la présence de bacilles de Koch ; mais l'ensemencement sur liquide de Raulin montre de belles cultures d'*aspergillus fumigatus*.

Le malade a été soumis au traitement de l'iodure de potassium et de l'arséniate de soude, sans aucune amélioration.

Ce qui frappe dans cette observation, c'est la durée énorme de l'affection : vingt-cinq ans. Cet homme est encore actuellement en vie, a un état général très satisfaisant et peut vaquer à ses occupations. Toutefois, son état semble le prédisposer aux complica-

tions pulmonaires. Il est intéressant de constater que, au cours de cette longue évolution, on n'a jamais remarqué l'association du bacille de Koch, pourtant si fréquente.

Il s'agit encore ici comme dans l'observation précédente, de la forme bronchitique de l'aspergillose pulmonaire. La phase de bronchite pseudo-membraneuse paraît n'avoir été qu'un épisode au cours de sa maladie, alors que dans l'observation III, les pseudo-membranes occupaient la première place dans le tableau clinique.

Nous noterons également l'échec complet de la médication ordinaire, qui paraît être la règle dans la forme bronchitique.

OBSERVATION V

(Macaigne et P. Nicaud, Soc. Méd. des Hôp., 5 fév. 1926.)

Une femme de 70 ans, journalière, entre à l'hôpital pour dyspnée extrême et cyanose. La respiration est courte et extrêmement rapide, sans battement des ailes du nez, sans contraction très énergique des muscles respiratoires accessoires, sans soif d'air très vive. Cette dyspnée est peu consciente. La malade se dit simplement un peu gênée.

La cyanose est généralisée, mais surtout marquée au niveau de la face et des muscles supérieurs.

Rapidement se sont montrées des hémoptysies rouge vif abondantes dont le retour soulage un peu la malade. Un tel ensemble symptomatique attirait l'attention sur le

cœur. Celui-ci ne paraissait pas augmenté de volume. Une légère vibration présystolique à la pointe, un bruit présystolique perçu le long du bord gauche du sternum d'interprétation difficile (galop systolique, rétrécissement mitral ?) étaient les seuls signes constatés.

Le pouls bien frappé, battait à 100. Les veines du cou peu dilatées ne présentent pas de battements.

L'examen du poumon révèle l'existence de signes de bronchite diffuse, surtout marqués en avant et à la base gauche ; on ne trouve aucune lésion aux deux sommets. Il n'y a pas de congestion des bases.

Le foie n'est ni gros, ni douloureux. Il n'y a pas d'œdème des membres inférieurs. Les urines sont normales. Le reste de l'examen somatique est négatif.

L'étude des antécédents présente un grand intérêt.

L'interrogatoire apprend que depuis l'âge de 18 ans, la malade crachait du sang. Ces hémoptysies survenaient tous les trois mois, quelquefois même, étaient plus espacées. Elles étaient abondantes, rutilantes, duraient deux ou trois jours, puis disparaissaient, ne s'accompagnant d'aucun symptôme spécial, au point que la malade continuait à vaquer à ses occupations.

Vers l'âge de 45 ans (après une vie menstruelle régulière sans grossesse), au moment de la ménopause, les hémoptysies sont devenues plus fréquentes, se reproduisant tous les mois, tous les quinze jours, souvent précédées d'une dyspnée intense avec cyanose de la face.

Malgré ces accidents, l'état général restait excellent ; l'appétit était conservé, sans amaigrissement, sans perte

de forces, sans sueurs nocturnes et la malade ne prêtait plus qu'une attention médiocre à ses crachats de sang.

Cependant, depuis une quinzaine de jours, la dyspnée plus vive, a progressivement augmenté. Les hémoptysies ne se sont pas reproduites depuis un mois et la malade, soulagée par elles, demandait avec instance qu'on provoquât leur retour.

Une saignée de 400 grammes n'amena aucun soulagement et sans souffrir de sa dyspnée continue avec une cyanose invariable, la malade succombait en trois jours.

Cette observation toute récente est d'autant plus intéressante qu'elle a pu être complétée par divers renseignements précieux qui ont été recueillis à l'autopsie de cette malade.

L'absence de lésions tuberculeuses, la présence des filaments mycéliens typiques, permettent d'affirmer la localisation primitive de l'affection. Remarquons encore la durée énorme (52 années) de la maladie et la conservation de l'état général qui permettront bien souvent au praticien d'orienter son diagnostic.

Les lésions anatomo-pathologiques sur lesquelles nous reviendrons expliquent bien la symptomatologie.

DIAGNOSTIG

Le diagnostic précoce de l'aspergillose pulmonaire est impossible par les seules ressources de la clinique. L'évolution de la maladie et surtout l'examen bactériologique permettront seuls, de poser un diagnostic certain.

Nous avons en effet remarqué, en relatant nos observations, la longue durée de l'affection, avec conservation d'un bon état général. La profession du malade pourra également nous mettre sur la voie du diagnostic, bien que des cas (obs. IV et obs. V) se soient rencontrés chez des gens n'ayant jamais eu l'occasion de manipuler des graines.

Il faudra enfin penser à l'existence de l'aspergillose pulmonaire, quand on se trouvera en présence d'un malade ayant des signes de tuberculose pulmonaire ou de bronchite chronique, afin de pratiquer l'examen bactériologique nécessaire pour affirmer l'affection.

On recherchera les fragments de mycélium dans les dans les crachats par les procédés habituels : Ziehl et inoculation au cobaye.

On recherchera les fragments de mycélium dans les crachats par les colorations et les cultures que nous

avons indiquées plus haut. On vérifiera enfin l'action pathogène du champignon ainsi trouvé.

Si toutes ces recherches sont positives, on ne pourra mettre en doute l'existence de l'aspergillosé.

En suivant cette technique on évitera certainement de confondre l'aspergillose pulmonaire avec les affections lui ressemblant au point de vue clinique : tuberculose, bronchite chronique et mycoses diverses.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Rénon décrit trois formes : la forme inflammatoire, la forme abortive et la forme compliquée de bacillose.

Forme inflammatoire. — Elle est caractérisée par de l'emphysème, une série de cavités extrêmement petites, d'aspect variable, une distension et un épaississement des alvéoles, une infiltration des parois alvéolaires, une végétation dans l'alvéole lui-même d'un mycélium d'*aspergillus fumigatus* très dense en voie de sporulation.

Forme abortive. — Le parasite évolue plus lentement et provoque autour de lui une résistance toute spéciale du tissu qui limite son processus envahissant.

Les lésions sont de type nodulaire et ressemblent macroscopiquement à celles de la tuberculose avec lesquelles elles risquent d'être confondues. Tantôt disséminées dans les deux poumons, tantôt localisées à un sommet, elles forment des foyers arrondis de dimensions variables, de couleur blanchâtre, tachetée de vert noirâtre; on y voit souvent des bronches dilatées ou de petites cavernes.

Les vaisseaux sont atteints d'endartérite et throm-

bosés et on peut retrouver le mycélium çà et là dans la lumière des vaisseaux malades.

Microscopiquement, le centre de la lésion est formé par un enchevêtrement de mycélium infiltrant les cavités et les parois alvéolaires; on peut y rencontrer des têtes sporifères, d'autres fois les filaments mycéliens prennent une disposition radiée semblable à celle de l'actinomyces. Autour de la masse parasitaire, le parenchyme pulmonaire est en réaction inflammatoire plus ou moins marquée, en état d'hépatisation fibrineuse avec formation de macrophages et quelquefois de rares cellules géantes. Ces lésions tendent à s'entourer de tissu fibreux et dans les cas qui guérissent, cette sclérose peut être excessivement développée.

Forme compliquée de bacillose. — Rénon base sa description sur deux observations : celle de Weaton et celle de Rénon et Sergent.

Dans la première, l'évolution rapide ne permet pas de reconnaître la part qui revient à l'aspergillose et celle qui revient à la tuberculose. L'auteur considère d'ailleurs ce cas comme une aspergillose secondaire à la tuberculose vulgaire.

A l'autopsie on a trouvé des foyers aspergillaires à forme actinomycosique, disséminés dans tout le poumon et quelques rares tubercules dans les poumons et les ganglions mésentériques.

Dans la deuxième observation, on ne trouve que des lésions de pneumonie chronique et de sclérose pulmonaire à point de départ bronchitique, sans pou-

voir retrouver, ni filaments mycéliens, ni formes actinomycosiques du champignon, ni bacilles de Koch.

Macaigne et Nicaud nient les lésions nodulaires pseudo-tuberculeuses dans les formes d'aspergillose primitive pures. Ils mettent en relief l'action nécrosante et thrombosante du parasite.

Dans le cas qu'ils ont observé et pour lequel ils ont pu pratiquer l'autopsie, ils donnent une description détaillée des lésions qu'ils ont constatées. Ils décrivent deux lésions principales : des foyers aspergillaires parenchymateux et une altération profonde de l'artère pulmonaire.

Le centre des foyers aspergillaires est formé par des alvéoles dilatées; les parois alvéolaires sont littéralement feutrées de filaments mycéliens.

Autour de cette région parasitée, on découvre des nappes de broncho-pneumonie plus ou moins larges avec tendance à la nécrose. Les bronches présentent des lésions inflammatoires avec réaction péribronchique.

Au delà de cette zone d'alvéolite diapédétique, commence le tissu de sclérose constitué par une réaction conjonctive plus ou moins intense, emprisonnant les vaisseaux et les pédicules broncho-vasculaires.

Ils ne retrouvent aucune lésion tuberculeuse.

Les lésions artérielles vont de l'athérome à la thrombose oblitérante. Les plus importantes se trouvent au contact ou au voisinage du foyer aspergillaire. Le début des lésions paraît donc se faire de la zone mycosique pour s'étendre vers le tronc de l'artère pulmonaire.

EVOLUTION — COMPLICATIONS PRONOSTIC

L'aspergillose pulmonaire primitive évolue comme le prouvent les observations précédentes, très lentement : vingt-cinq années dans notre observation, cinquante-deux années dans celle de Macaigne et Nicaud.

La régression est la règle; peu à peu l'expectoration diminue et la guérison définitive peut s'obtenir, quelquefois après expulsion en masse du foyer aspergillaire comme dans un cas rapporté par Rother, le plus souvent par sclérose progressive des lésions qui est l'évolution naturelle de la maladie.

Cependant, le pronostic n'est pas toujours aussi bénin. Le processus curateur est loin d'être sans danger, puisqu'on a constaté dans un cas une terminaison fatale due à l'intensité du processus scléreux de guérison.

Il y a surtout une complication aussi fréquente que redoutable : les lésions aspergillaires constituent un terrain excellent pour le bacille de Koch qui vient s'y implanter secondairement et se substituer progressivement au champignon.

L'affection peut évoluer dès lors comme une tuberculose banale, mais cependant d'une manière beaucoup plus lente, étant donnée la tendance marquée à la sclérose.

TRAITEMENT

Il est classique d'administrer, chez les malades atteints d'une mycose quelconque, les iodures. On en connaît les bons effets dans les cas de sporotrichose et d'actinomycose.

En ce qui concerne l'aspergillose pulmonaire, l'iodure de potassium et l'iodure de sodium administrés à haute dose ne donnent que des résultats peu brillants.

Néanmoins la plupart des auteurs admettent que ce médicament est supérieur à ceux qu'on a employés. C'est donc à lui qu'on devra avoir recours.

Les inhalations de vapeurs iodées ont été aussi essayées avec des résultats variables. Les injections intra-trachéales de solutions antiseptiques (huile goménolée, collargol, etc...) si efficaces dans le traitement de certaines bronchites chroniques, mériteraient d'être essayées.

Puisqu'il n'existe pas de médicament spécifique de l'aspergillus et puisqu'en somme c'est l'organisme qui se défend d'une façon remarquable contre l'envahissement du champignon, c'est lui qu'il faut mettre en état de résister et c'est lui qu'il faut aider dans cette défense.

Pour cette raison, l'emploi de l'arsenic paraît tout à fait indiqué. Il permet une survie souvent fort longue des animaux en expérience.

Il faudra stimuler l'appétit, recourir à la suralimentation. On conseillera enfin au malade, le séjour à la campagne afin d'éviter le développement d'infections secondaires.

CONCLUSIONS

1° L'aspergillose pulmonaire primitive existe, mais reste une affection rare par rapport à l'aspergillose pulmonaire secondaire. Les cas se feront peut-être plus nombreux quand on pensera à les diagnostiquer.

2° Elle se rencontre surtout chez les gens que leur profession oblige à manipuler des graines, mais on peut la rencontrer également chez des sujets de tout autre profession.

3° L'*aspergillus fumigatus* sécrète des toxines qui n'ont aucune relation avec les toxines bactériennes types. Les tentatives d'immunisation à l'aide de ces toxines ont jusqu'alors complètement échoué.

4° L'aspergillose pulmonaire primitive se présente sous 2 formes : la forme pseudo-tuberculeuse qui est la plus fréquente et la forme bronchitique qui prend souvent le caractère pseudo-membraneux.

5° L'*aspergillus fumigatus* peut avoir une action nécrosante et thrombosante.

6° L'aspergillose pulmonaire primitive est une maladie curable par le processus de sclérose. Cependant le pronostic devra toujours être réservé à cause de la complication fréquente de la tuberculose.

7° Le traitement peu efficace consistera à administrer les préparations iodées et à maintenir l'état général au moyen de prescriptions hygiéno-diététiques.

Vu : le Président de la thèse,
CH. ACHARD

Vu : le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
P. LAPIE

BIBLIOGRAPHIE

Arkle et *Hinds*. — Pneumomycosis (Pathol. Society of London, 9 mai 1896).

Bennett. — Transact. of the Roy. Soc. of Edinburg, 1842, t. XV, p. 277.

Boström. — Berliner Klin. Wochenschr., 1886.

Bouquet (*H.*). — Les mycoses et leur traitement (Bull. gén. de thérap. Paris, 1911).

Boyce (*Rubert*). — Remarque sur un cas de pneumomycose aspergillaire (The journal of Pathol. and Bakt. Londres, octobre 1892, p. 165).

Brühl. — Des pseudo-tuberculoses parasitaires (Arch. de méd., janvier 1891).

Cohnheim. — Zwei Fälle von Mycosis der Lungen (Virchow's Archiv, t. XIII, 1865, p. 167).

Coppen Jones. — Centralbl. für Bakt. und Parasitenk., t. XII, 1893.

De Magalhaes. — A propos des mycoses (Revue de Médecine et d'Hygiène trop. Paris, 1921).

Demetriades. — Cas d'aspergillose pseudo-tuberculeuse (J. des Praticiens, p. 796. Année 1921).

Dieulafoy, *Chantemesse* et *Widal*. — Une pseudo-tuberculose mycosique (Congrès de Berlin, 1890 et Gaz. des hôp., 1890).

Dusch et *Pagenstecher.* — Fall von pneumomycosis (aspergillus pulmonum hominum) (Virchow's Archiv, t. XI, 1857).

Ernst. — Ueber eine Nierenmykose und das gleichzeitige Vorkommen verschiedener Pilzformen bei Diabetes (Virchow's Archiv, 1894, t. CXXXVII, p. 486).

Falkenheim. — Ein Fall von Aspergillus mykose der meuschlichen Lunge (Berliner Klin. Wochenschr., 1882, n° 49).

Friedreich. — Fall von Pneumomycosis aspergillina (Virchow's Archiv, t. X, 1856, p. 510).

Fürbringer. — Beobachtungen über Lungen mykose beim Meunschen (Virchow's Archiv, 1876, t. LXVI, p. 330) et Zur Lehre von Diabetes mellitus (Deutsch. Archiv für Klin. Méd., 1875, t. XVI).

Gairdner. — Edinburg med. journal, 1853, p. 472.

Gaucher et *Sergent.* — Un cas de tuberculose aspergillaire simple chez un gaveur de pigeons (Soc. méd. des hôp., 6 juillet 1894).

Gauducheau. — Pseudo-tuberculoses mycosiques observées chez les Chinois à Canton (Bull. Soc. Path. exotique. Paris, 1910).

Gougerot. — Nouvelles mycoses (Rev. gén. de Clin. et Thérap. Paris, 1913).

Greggio. — Contributo allo studio dell' aspergillosi (Gazz. internatz. di. méd. Napoli, 1916).

Hasse et *Welcker.* — In Küchenmeister.

Herla. — Note sur un cas de pneumomycose chez l'homme (Bull. de l'Acad. roy. de Méd. de Belgique, 1895).

Herterich. — Ein Fall von Mykosis trachae (Aertz. Intellgenzbl., 1880, nº 43 et Virchow's Hirsch's Jahresb., 1880, t. II, p. 140).

Hower. — Aspergillosis its diagnosis ant treatment (Méd. Councill Phila, 1912).

Kohn. — Ein Fall von pneumomycosis aspergillina (Deutsch. med. Wochenschr., 1893, no 50, p. 1332).

Küchenmeister. — Die in und an dem Körper des lebenden Meuschen vorkommenden Parasiten. Leipzig, 1855.

Lesage. — Contribution à l'étude des mycoses dans les voies respiratoires. Rôle du régime hygrométrique dans la génèse de ces mycoses (Archiv. de Parasitologie. Paris, 1904).

Lichtheim. — Ueber pathogene Schimmelpilze. I. Die Aspergillus mykosen (Berliner Klin. Wochenschr., 1882, p. 147).

Macaigne et *Nicaud.* — Presse médicale, 3 fév. 1926.

Mahon. — The apergillosis of birds, man, and animals; ai resume (Vet. J. London, 1918).

Osler. — Aspergillus from the Lung. (Transact. of the Pathol. Society of Philad., 1887, t. XII, XIII)

Podak (*Max*). — Zur Kenntniss der Aspergillus mykosen in meuschlichen Respirations apparat. (Virchow's Archiv, 1895, t. CXXXIX, p. 260).

Popoff. — Ein Fall von Mykosis aspergillina nebst einigen Bemerkungen über aeuliche Erkrankungen der Respirationswege. Varsovie, 1887.

Potain. — Un cas de tuberculose aspergillaire (Union méd., 1891, p. 449).

Rayer. — Froriep's N. Notizen, 1842.

Remak. — Diagnost. und Pathogenet. Untersuchungen, 1845, p. 244.

Rénon. — Recherches clin. et exp. sur la pseudo-tuberculose aspergillaire. Thèse de Paris, 1893.

— Deux cas familiaux de tuberculose aspergillaire simple chez des peigneurs de cheveux (Gaz. hebd. de Méd. et de Chir., 16 novembre 1896, p. 542).

— Aspergillose pulmonaire et tuberculose aspergillaire (Journal des Prat., 10 janvier 1896).

— Etude sur l'aspergillose chez les animaux et chez l'homme, 1897.

Rénon et *Sergent.* — Lésions pulmonaires chez un gaveur de pigeons (Soc. de Biol., 27 avril 1896).

Rénon et *Duvillers.* — Bronchite membraneuse chronique aspergillaire primitive (Presse médicale, p. 325, 1899).

Rother. —Ein Fall von geheilter Pneumomycosis aspergillina (Charité Ann., 1877, Jahrg. IV).

Rouslacroix. — Considérations générales sur les nouvelles mycoses (Marseille méd., 1912).

Sartory et *Flament.* — Etude morphologique et biologique d'un aspergillus nouveau isolé d'expectorations d'un malade suspect de tuberculose (Compte rendu. Soc. de Biol. Paris, 1920).

Sartory (*A.*). — Les mycoses pulmonaires et leurs parasites 1923.

Sée. — Les mycoses internes. Médecine. Paris, 1922-1923.

Segura. — Considérations sur les mycoses des muqueuses des voies respiratoires et digestives supérieures (Arch. internat. de Laryng. Paris, 1913).

Simon. — L'iode dans le traitement de la syphilis et des mycoses (Monde médical. Paris, 1925).

Sion. — Sur la toxicité d'un type d'aspergillus fumigatus isolé du maïs avarié (Compte rendu Soc. Biol. Paris, 1908).

Virchow. — Beiträge zur Lehre von den bei Meuschen vorkommenden pflanzlichen Parasiten (Virchow's Archiv, t. IX, 1856, p. 557).

Weichselbaum. — Eine beobachtung von Pneumomycosis aspergillina (Wiener med. Wochenschr., 1878, nº 49, p. 1289).

Wheaton. — Case primarily of tubercle in which a fungus (aspergillus) grew in the bronches andlung, simulating actinomycosis (Transact. of the pathol. Society of London, 1890).

7286 — Imp, de la Faculté de Médecine, 15, rue Racine, Paris. — 8-1926

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

1 Grenet